

0-791068

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН

На правах рукописи

Баранов

БАРАНОВ

Владимир Владимирович

**СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЛИКОЛЬУРИЛОВ И
ТИОГЛИКОЛЬУРИЛОВ**

(02.00.03 - органическая химия)

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

Москва - 2011 г.

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений Учреждения Российской академии наук Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент
Кравченко Ангелина Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Валерий Федорович Травень
доктор химических наук, профессор
Михаил Михайлович Краюшкин

Ведущая организация:

**Учреждение Российской академии наук
Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
(ИНЭОС РАН)**

Защита состоится 26.12.2011 г. в 11 ч 30 мин на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Учреждении Российской академии наук Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу:

119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинский просп., д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 25.11.2011 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 002.222.01

доктор химических наук

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000688471

Родиновская Л.А.

Актуальность темы. Углубленное исследование основных типов органических реакций с целью расширения границ их применения и создания новых подходов к получению практически важных органических соединений, в том числе потенциально биологически активных, является одной из важнейших фундаментальных задач современного этапа развития органической химии.

Гликольурилы давно привлекают внимание химиков-органиков. В последние годы большой вклад в развитие химии этих соединений вносят работы сотрудников лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН, что позволило внедрить в медицинскую практику дневной транквилизатор – мебикар. Круг потенциально фармакологически активных гликольурилов продолжает расширяться. Выявлены новые вещества с анксиолитическим, седативным, ноотропным действием, влияющие на цитохром-Р-450-зависимую монооксигеназную систему печени, проявляющие цитотоксические эффекты. Синтез и свойства тиоаналогов гликольурилов до сих пор мало изучены, хотя, как с научной, так и с прикладной точек зрения, эти соединения не менее интересны, что подтверждают и данные программы PASS: вероятность выявления различных видов фармакологических активностей у тиоаналогов мебикара очень высокая (0.785 – 0.958). Хорошо известно, что замена атома кислорода на серу в биологически активных соединениях приводит к повышению или изменению типа активности (например, тиопирацетам активнее пирацетама).

Известные методы синтеза гликольурилов основаны, в основном, на циклоконденсации мочевины с глиоксалем или с 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онами (ДГИ). Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений была детально изучена циклоконденсация разнообразных 1-алкил-, 1-(гидроксид-, карбоксид-, α -карбоксиалкил) мочевины с ДГИ, не содержащими дополнительных заместителей при атомах углерода С(4) и С(5), хотя введение, например, фенильных групп к этим атомам могло бы придать липофильные свойства образующимся гликольурилам. С другой стороны, введение новых фармакофорных аминоэтильных фрагментов к атомам азота гликольурилов могло бы привести к расширению спектра фармакологического действия. Поэтому синтез гликольурилов и тиогликольурилов нового типа замещения путем использования новых предшественников и реагентов является актуальным.

Цель настоящего исследования заключалась в разработке подходов к получению новых биологически активных гликольурилов и тиогликольурилов.

Для выполнения поставленной цели в работе предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Детально исследовать циклоконденсацию 1,2-диоксо-1,2-дифенилэтана (бензила), 4,5-дифенил-ДГИ и 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов (ДГИТ) с различными мочевины как основу для разработки направленных методов синтеза гликольурилов и тиогликольурилов нового типа замещения.
2. Провести поиск новых подходов к региоселективному синтезу 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и их тиоаналогов на основе циклоконденсации новых синтонов (аналогов ДГИ и ДГИТ) - 4-моно- и 4,5-диметокси-ДГИТ, 5-гидроксид(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов(тионов) и имидазо[5,1-*b*]оксазол-5(7*aH*)-онов и различных мочевины.
3. Исследовать взаимодействие роданистоводородной кислоты (HNCS) с ДГИ и ДГИТ как новый метод получения моно- и дитиогликольурилов.
4. Изучить физико-химические и биологические свойства синтезированных соединений.

Научная новизна. Впервые исследовано α -уреидо(тиоуреидо)алкилирование уреидокислот и уреидоспиртов в метиловом и изопропиловом спиртах с использованием 1,3-диметил-4,5-дифенил-ДГИ и 1,3-диметил(диэтил)-4,5-дифенил-ДГИТ в качестве уреидо(тиоуреидо)алкилирующих реагентов и получены недоступные ранее гликольурилы и тиогликольурилы нового типа замещения, содержащие в различном сочетании алкильные, гидроксильные, карбоксиалкильные и метокси- или изопропоксикарбонилалкильные заместители у атомов азота и фенильные заместители у мостиковых атомов углерода. Выявлены tandemные реакции бициклообразования N-(карбоксиалкил)гликольурилов и их монотиоаналогов и этерификации карбоксильных групп в них.

Впервые осуществлены реакции бензила с 1-(2-гидроксиэтил)- и 1-(гидроксипропил)мочевинами в условиях кислотного катализа и показано, что только с 1-(2-гидроксиэтил)мочевинной региоспецифично образуется 2,8-ди(2-гидроксиэтил)гликольурил. На основе выделенных промежуточных соединений – производных имидазо[5,1-*b*]оксазол-5(7*aH*)-онов – предложен вероятный механизм региоспецифичности процесса, который подтвержден на примере получения 2,8-дизамещенных гликольурилов с различными заместителями при атомах азота в циклах, в том числе с функциональными группами. При использовании 1-(гидроксипропил)мочевины реакция останавливается на стадии образования производных имидазо[5,1-*b*]оксазин-5(7*aH*)-онов.

Впервые в региоселективную циклоконденсацию с уреидокислотами введен бензил и синтезированы новые 2,6- и 2,8-ди(карбоксиалкил)гликольурилы. Выявлено, что при увеличении длины алкильной цепи в уреидокислотах возрастает доля 2,6-гликольурилов, а также наблюдаются tandemные процессы бициклообразования и этерификации метанолом карбоксильных групп.

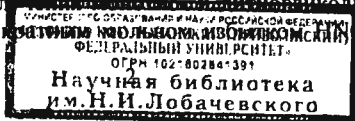
Систематически исследовано α -уреидоалкилирование 1-(2-ацетиламиноэтил)мочевин и 1-[2-(диметиламино)этил]мочевины с участием 1,3- H_2 , 1,3- Alk_2 -ДГИ и 1,3- Me_2 -4,5- Ph_2 -ДГИ и синтезированы не описанные ранее N-(2-ацетиламиноэтил)гликольурилы, гидрохлориды 2-[2-(диметиламино)этил]-гликольурилов и 2-[2-(диметиламино)этил]-6,8-диметил-1,5-дифенилгликольурила соответственно, выходы которых увеличиваются при введении фенильных заместителей в положения 4 и 5 исходного ДГИ и уменьшаются при переходе от 1,3- H_2 к 1,3- Alk_2 -ДГИ, а также при увеличении объема заместителя у второго атома азота в исходной ацетиламиноэтилмочевине.

Изучены реакции новых синтонов – аналогов ДГИ и ДГИТ (моно и диметилловых эфиров ДГИТ и 5-гидрокси(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов(тионов)) – с различными монозамещенными мочевинами, и выявлено влияние строения используемых мочевины на региоселективность и региоспецифичность образования не описанных ранее 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов.

При исследовании циклоконденсации (*S*)-*N*-карбамоил- α -аминокислот с 1,3- Me_2 -ДГИ и 1,3- Me_2 -4,5- Ph_2 -ДГИ выявлены новые диастереоселективные (диастереоспецифичные) реакции, позволившие синтезировать оптически чистые N-(α -карбоксиалкил)гликольурилы с заданными конфигурациями мостиковых атомов углерода гликольурильного фрагмента.

Впервые установлено, что реакции (*R,S*)-*N*-карбамоилметионина и (*R,S*)-*N*-карбамоил- α -аминомасляной кислоты с 1,3- H_2 и 1,3- Me_2 -ДГИ соответственно, осуществленные в условиях диастереоспецифичности, приводят к образованию одного из рацематов, кристаллизующихся в виде конгломератов.

Открыта новая реакция получения моно- и диимидазоугликоуреидурилов на основе конденсации ДГИ и ДГИТ с двумя заместителями, содержащими карбоксильную группу, в частности с 2,8-дизамещенным ДГИТ и 1,3- Me_2 -ДГИТ, полученной in



situ из KSCN и кислот (соляной и уксусной). Предложен вероятный механизм этой оригинальной реакции.

Изучены процессы кристаллизации синтезированных соединений, и с помощью РСА выявлено 4 новых конгломерата: 2-(1-карбоксибутил)гликольурил, гидрохлорид 2-[2-(диметиламино)этил]гликольурила, 2-(*S**)-[(1*R**,5*R**)-(2,4-диметил-3,7-диоксо-1,5-дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-6-ил)пентановая кислота и (*R**)-2-[(1*S**,5*R**)-(3,7-диоксо-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-2-ил)]-4-метилтиобутановая кислота.

Практическая значимость. Разработаны общие методы направленного синтеза новых *N*-алкил-, amino(гидрокси-, карбокси)алкил-, (метокси(изопропокси-карбонилалкил))гликольурилов и их тиоаналогов, в том числе с фенильными заместителями у мостиковых атомов углерода.

Разработаны новые диастереоселективные (диастереоспецифичные) реакции получения энантиомерно чистых (*S*)-*N*-(α -карбоксиалкил)гликольурилов с заданной конфигурацией мостиковых атомов углерода.

Разработан метод региоселективного синтеза неизвестных ранее 2,6- и 2,8-ди(карбоксиалкил)гликольурилов из уреидокислот и бензила.

Разработан новый метод получения тиогликольурилов на основе циклоконденсации ДГИ и ДГИТ с HNCS.

Разработан новый подход к синтезу 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов путем взаимодействия мочевины с моно- или диметилowymi эфирами ДГИТ и 5-гидрокси(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онами(тионами).

Разработанные синтетические подходы могут быть в дальнейшем использованы в органическом синтезе и синтезе новых потенциально биологически активных соединений.

Установлено, что исследованные вещества являются относительно безвредными или практически нетоксичными. Среди них обнаружены структуры, обладающие ноотропным (выгодно отличающимся от препарата сравнения ноотропила), анксиолитическим, нейропротекторным, антибактериальным и ростостимулирующим действием, причем активность проявили в основном тиогликольурилы.

Апробация работы. Основные результаты работы докладывались на Международных, Всероссийских симпозиумах, конференциях, семинарах и съездах, а также на Молодежных школах-конференциях.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и тезисы докладов на конференциях, форумах и съездах (15 тезисов).

Поддержка. Проведенные исследования были поддержаны грантом РФФИ №08-03-01070а (2008-2010 г.г.), программами ОХНМ РАН «Медицинская и биомолекулярная химия» (2010 г.) и «Медицинская химия: молекулярный дизайн физиологически активных соединений и лекарственных препаратов» (2011 г.).

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного методам синтеза гликольурилов и их тиоаналогов, основных результатов исследования, экспериментальной части, выводов и приложений по проведенным биологическим испытаниям синтезированных соединений и содержит 159 страниц машинописного текста и список цитируемой литературы, включающий 132 наименования.

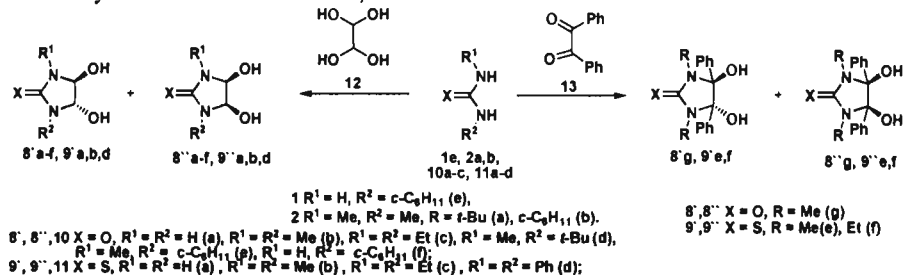
Обсуждение результатов

В соответствии с целью диссертации для решения поставленных задач были использованы классический подход, основанный на циклоконденсации различных мочевины с бензилом, ДГИ и ДГИТ и новые подходы, основанные либо на реакциях мочевины с новыми синтонами (4-моно- или 4,5-диметокси)-ДГИТ и 5-гидрокси(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онами(тионами)), либо на взаимодействии ДГИ и ДГИТ с роданистоводородной кислотой. Комплексное использование этих подходов позволяло синтезировать широкий круг ранее неизвестных функциональных производных гликольурилов и их тиоаналогов, обладающих различными видами биологической активности.

1. Синтез исходных мочевины, ДГИ, ДГИТ, 5-гидрокси(метокси)производных имидазолидин-2-тионов или 1*H*-имидазол-2(5*H*)-онов(тионов)

Исходные алкил- и 1-метил-3-алкилмочевины **1,2**, уреидоалкламины-3,4, уреидокислоты **5**, (*S*) и (*R,S*)-*N*-карбамоил- α -аминокислоты **6**, уреидоспирты **7** синтезировали *N*-карбамоилированием соответствующих аминов, этилендиаминов, аминокислот, аминоспиртов или их гидрохлоридов с помощью KOCN, MeNCO, PhNCO с выходами, близкими к количественным.

ДГИ **8** и ДГИТ **9** получали по аналогии с известными методиками конденсацией 1,3- H_2 - (**10a**), 1,3-Me₂- (**10b**) 1,3-Et₂- (**10c**), 1-Bu'-3-Me- (**2a**), 1-Me-3-*cyclo*-C₆H₁₁- (**2b**), 1-*cyclo*-C₆H₁₁- (**1e**) мочевины и 1,3- H_2 - (**11a**), 1,3-Me₂- (**11b**) 1,3-Et₂- (**11c**), 1,3-Ph₂- (**11d**) тиомочевины с глиоксалем **12**. В реакцию с бензилом **13** вводили мочевины **10b** и тиомочевины **11b,c**.

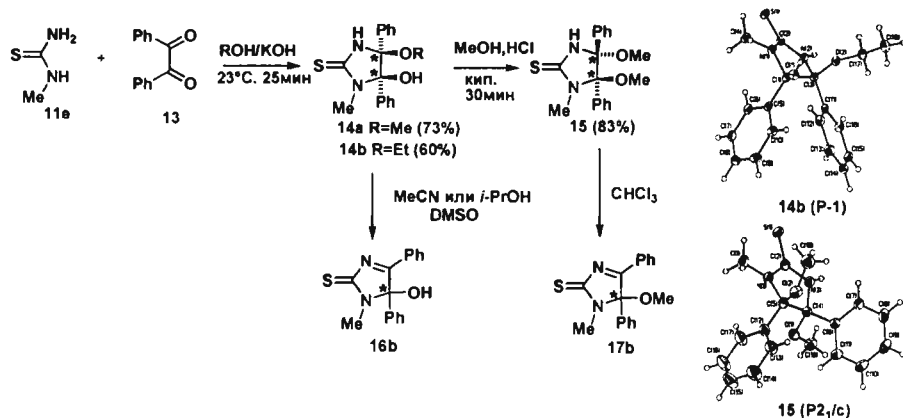


В ходе исследования выявлена высокая диастереоселективность образования ДГИ и ДГИТ с преобладанием рацематов в виде *транс*-изомеров 1,3- H_2 (Me₂, Et₂, 1-Bu'-1-Me; 1-Me-3-*cyclo*-C₆H₁₁)-ДГИ **8'a-f**, 1,3-Ph₂-ДГИТ **9'd** и *мезо*-форм (*цис*-изомеров) 1,3-Me₂-4,5-Ph₂-ДГИ **8'g**, 1,3-Et₂-4,5-Ph₂-ДГИТ **9'f**. В дальнейших исследованиях в реакции вводились смеси диастереомеров.

С целью разработки новых региоселективных подходов к синтезу не описанных ранее 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и их тиоаналогов были синтезированы аналоги ДГИ и ДГИТ – моно и диметоксипроизводные ДГИТ **14a-c**, **15** и 5-гидрокси(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-оны(тионы) **16a,b**, **17a,b**.

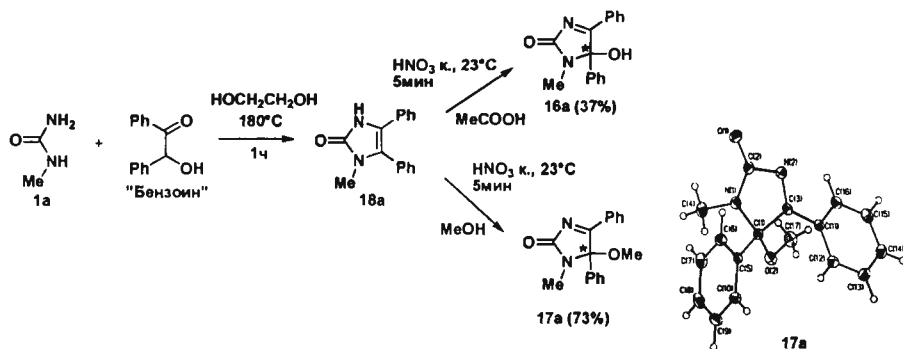
Получение соединений **14a,b** и **17a** описано в литературе. Соединения **14a,b** синтезируют из 1-метилтиомочевины и бензила в метаноле или этаноле в присутствии щелочи при комнатной температуре. Дизфир **15** был получен при кипячении **14a** в метаноле. Неожиданно оказалось, что при растворении соединений

14a,b в ацетонитриле, изопропанол или диметилсульфоксиде и соединения **15** в CDCl_3 при комнатной температуре происходит элиминирование спирта с образованием имидазолонов **16b** и **17b**.



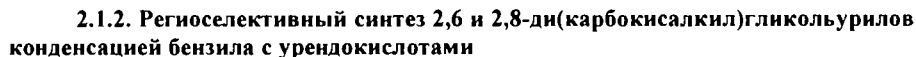
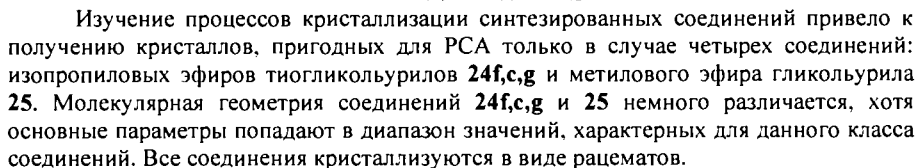
Эти соединения существуют в растворах, их строение было установлено методами ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрами высокого разрешения (ESI). Строение соединений **14b** и **15** впервые подтверждено методом PCA.

Синтез соединений **16a** и **17a** был осуществлен окислением соединения **18a**, полученного конденсацией 1-метилмочевины **1a** с бензоином. Методом PCA показано, что соединение **17a** кристаллизуется из метанола в виде конгломерата – пространственная группа $\text{P}2_12_12_1$.



2.1. Направленный синтез новых функционально замещенных гликольурилов и тногликольурилов на основе классических подходов

С целью поиска новых фармакологически активных гликольурилов на первом этапе исследования разработаны методы получения гликольурилов нового типа замещения, построенных по принципу комбинации в одной молекуле *N*-алкильных и *N*-амино-(гидрокс-, карбокси)алкильных фрагментов, в том числе в сочетании с *C*-фенильными заместителями. Для их построения использовали классический подход,



Было найдено, что реакция происходит региоселективно, причем сразу образуются метиловые эфиры 2,6- и 2,8-гликольурилов (**29a-c** и **30a-c** соответственно) в различных соотношениях: **31a** : **30a** (1 : 2), **29b** : **30b** (3.3 : 1) и **29c** : **30c** (4.4 : 1). Соотношение 2,6- и 2,8-продуктов в выделенных осадках определяли методом ^1H ЯМР спектроскопии. Выявлено, что при увеличении длины алкильной цепи в уридокислотах возрастает доля 2,6-ди(метоксикарбонилалкил)гликольурилов.

Выходы соединений **29a-c** составили 11%, 50% и 35% соответственно, соединений **30a-c** - 22%, 15% и 8% соответственно.

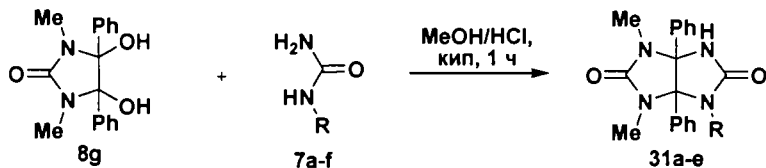
2.1.3. Синтез новых *N*-(гидроксиналкил)гликольурилов и их тиоаналогов

Кроме уреидокислот, в конденсацию с 4,5-Ph₂-ДГИ, бензилом и 4,5-Ph₂-ДГИТ впервые введены уреидоспирты.

2.1.3.1. α-Уреидоалкилирование уреидоспиртов 1,3-диалкил-4,5-дифенил-ДГИ

В связи с тем, что ДГИ **8g** не растворяется в воде, α-уреидоалкилирование уреидоспиртов **7a-f** осуществляли в метаноле в присутствии различных количеств концентрированной соляной кислоты при температуре кипения в течение 1 и 2 ч. Выходы неизвестных ранее *N*-гидроксиалкилгликольурилов **31a-e** возрастают при увеличении количества соляной кислоты от 0.2 до 0.5 моля на 1 моль ДГИ **8g** и практически не меняются при увеличении продолжительности реакции от 1 до 2 ч и количества соляной кислоты от 0.5 до 1 моля. С разветвлением алкильной цепи в молекуле уреидоспирта выходы гликольурилов **31a-e** снижаются. Так, выходы соединений **31a-d** составляют 72-89%, гликольурил **31e** с этильным заместителем в α-положении получается с выходом 64%, а α,α-дизамещенную мочевины **7f** не удалось ввести в реакцию.

Строение полученных соединений **31a-e** подтверждено данными ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и элементного анализа. Соединения **31c** и **31e**, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, получены в виде смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1. Многократной перекристаллизацией из метанола получены по одному из двух рацематов для соединений **31c** и **31e**, которые охарактеризованы температурами плавления и спектрами ¹H и ¹³C ЯМР.



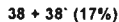
7,31 R=(CH₂)₂OH (a), (CH₂)₃OH (b), CH₂CH(OH)CH₃ (c), (CH₂)₂C₆H₄OH-*p* (d), CH(Et)CH₂OH (e), C(Me)₂CH₂OH (f)

2.1.3.2. Изучение конденсации бензила с 1-(2-гидроксиэтил)- и 1-(3-гидроксипропил)мочевинной

Ранее на отдельных примерах было показано, что реакции бензила с различными 1-алкилмочевинами протекают в условиях кислотного катализа с образованием 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов с преимущественным образованием 2,8-диалкилпродуктов. Уреидоспирты в аналогичные взаимодействия не вводились.

Реакции бензила **13** с 1-(2-гидроксиэтил)- и 1-(3-гидроксипропил)мочевинами **7a,b** изучены в спиртах. Оказалось, что взаимодействие мочевины **7a** с бензилом в изопропанол протекает региоспецифично и приводит к образованию только 2,8-ди(2-

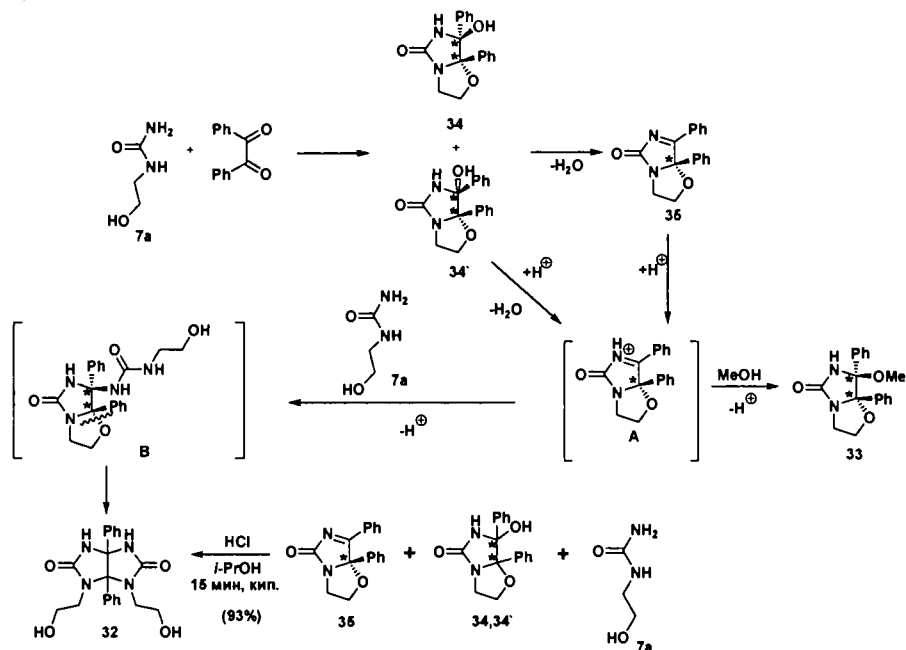
При использовании в аналогичных реакциях 1-(3-гидроксипропил)мочевины **7b** в метаноле и изопропанол в присутствии соляной кислоты 2,8-ди(3-гидроксипропил)гликольурил не образуется. В метаноле основным продуктом является метиловый эфир **36** (66%), а также выделен имидазооксазин **37** с выходом 8%. В изопропанол же образовались имидазооксазин **37** (32%) и диастереомерные спирты **38,38'**.



36 и 38' выполнен РСА (пространственная группа $P2_1/n$).



Очевидно, образование гликольурилы **32** объясняется следующими ключевыми этапами реакции. На первом этапе образуются гидроксизамещенные бициклы **34** и **34'**, которые генерируют карбокатион **A** либо за счет протонирования и дегидратации, либо через дегидратацию соединения **35** с его последующим протонированием.



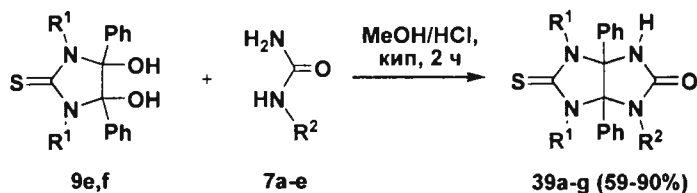
Карбокатион **A** может взаимодействовать как с метанолом, так и с мочевиной с образованием соответствующих продуктов **32** и **33**. Получение гликольурилы происходит, по всей вероятности, через интермедиат **B** с разрывом оксазолидинового цикла. Отсутствие гликольурилов в продуктах реакции бензила с 1-(3-гидроксипропил)мочевиной может быть вызвано тем, что шестичленный цикл в гидроимидазооксазинонах **37(38,38')** устойчивее, чем пятичленный оксазолидиновый цикл в гидроимидазооксазолонах **35(34,34')**.

Для подтверждения того, что соединения **34,34'** и **35** являются интермедиатами при получении гликольурилы **32**, проведена реакция их смеси с мочевиной **7a**. Образование исключительно **32** с выходом 93% из гидроимидазооксазолонов **35(34,34')** представляет собой новый подход к синтезу 2,8-ди(гидроксизтил)производных гликольурилов.

2.1.3.3. Тиoureидоалкилирование уреидоспиртов

С целью разработки метода синтеза *N*-(гидроксизалкил)тиогликольурилов **39** изучены реакции α -тиoureидоалкилирования уреидоспиртов **7a-e** с помощью 4,5- Ph_2 -ДГИТ **9e,f** в метаноле в присутствии HCl при температуре кипения в течение 1-3 ч.

Оптимальными условиями оказались: кипячение реагентов в течение 2 ч с использованием 1 моля HCl на 1 моль соединений **9e,f**.



7 $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (a), $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (b), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (c), $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-p}$ (d), $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$ (e)

9 $\text{R}^1 = \text{Me}$ (e), Et (f)

39 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (a), $(\text{CH}_2)_3\text{OH}$ (b), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ (c), $\text{CH}(\text{Et})\text{CH}_2\text{OH}$ (d), $\text{R}^1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$ (e), $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OH-p}$ (f), $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$ (g).

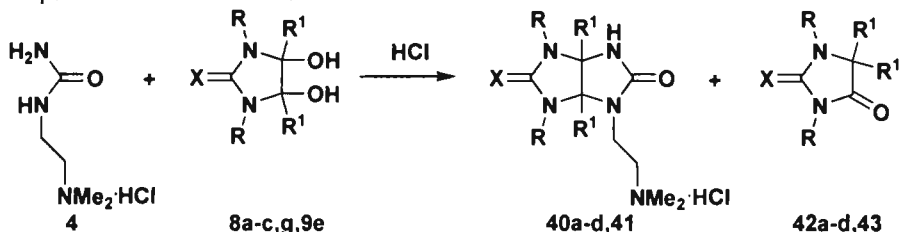
Тиогликольурилы **39c,d,g**, в молекулах которых имеются три асимметрических атома углерода, образуются в виде двух диастереомеров. В спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР соединений **39c,d,g** присутствует удвоенный набор сигналов протонов и атомов углерода в соотношении 1 : 1. Многократной перекристаллизацией из метанола получены по одному из двух диастереомеров соединений **39c,g** и индивидуальные диастереомеры **39d** приблизительно в равных количествах (31 и 28% от теоретического выхода смеси диастереомеров).

2.1.4. α -Уреидоалкилирование производных 1-(2-аминоэтил)мочевин с участием ДГИ и ДГИТ

Анализ структуры известных лекарственных препаратов, содержащих диалкиламиноалкильный фрагмент, связанный с гетероциклическим атомом азота (аминазин, пропазин, динезин и др.), свидетельствует о том, что введение диалкиламиноалкильного заместителя к атому азота гликольурила может привести к соединениям с новыми типами нейротропной активности. Для синтеза гликольурилов, обладающих ноотропной активностью, аналогичной действию пирацетама, представлялось целесообразным ввести в молекулу гликольурилов 2-ацетиламиноэтильные группы.

2.1.4. 1. α-Уреидоалкилирование N-[2-(диметиламино)этил]мочевины

Циклоконденсацию гидрохлорида N-[2-(диметиламино)этил]мочевины **4** с ДГИ **8a-c,g** и ДГИТ **9e** проводили в воде или метаноле в зависимости от растворимости реагентов при добавлении различного количества HCl (2.5-5 ммоль на 1 моль ДГИ или ДГИТ) при температуре 60-80°C в течение 0.5-2 ч. Лучшие выходы гидрохлоридов гликольурилов **40a-c** были получены в течение 1 ч с использованием 2.5 ммоль HCl на 1 моль ДГИ, а для синтеза гликольурила **40d** и тиогликольурила **41** потребовалось 5 ммоль HCl.



8 X=O, R=R¹=H (a), R¹=H, R=Me (b), R=Et (c), R=Me, R¹=Ph (g)

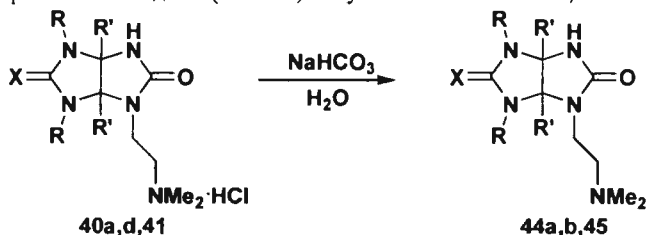
9 X=S, R=Me, R¹=Ph (e)

40, 42 X=O, R¹=H, R=H (a), Me (b), Et (c), R¹=Ph, R=Me (d),

41, 43 X=S, R¹=Ph, R=Me

Выходы гидрохлоридов **40a-c** снижаются при переходе от N-[2-(диметиламино)этил]гликольурила **40a**, не замещенного по другим атомам азота и углерода (52%) к 2,4-Ме₂-аналогу **40b** (41%) и 2,4-Et₂-аналогу **40c** (26%) и увеличиваются при введении фенильных заместителей в положения 4 и 5 исходных ДГИ (выход N-[2-(диметиламино)этил]гликольурила-2,4-диметил-1,5-дифенилгликольурила **40d·MeOH** 83%, его тиоаналога – 64%). Вероятно, фенильные заместители стабилизируют карбокатионы, образующиеся после дегидратации исходного ДГИ. Побочными продуктами являются гидантоины **42a-d** и **43**.

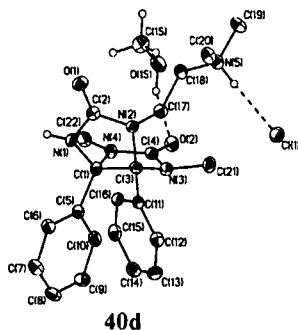
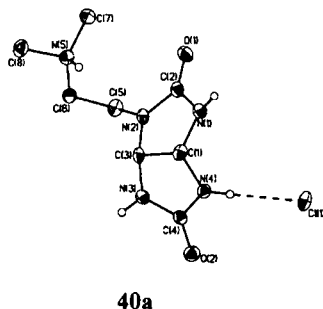
Нейтрализацией водных растворов гидрохлоридов **40a,d, 41** бикарбонатом натрия с хорошими выходами (85-93%) получены основания **44a,b** и **45**.



X=O, R=R¹=H, (**40a**, **44a**), R=Me, R¹=Ph, (**40d**, **44b**), X=S, R=Me, R¹=Ph (**41**, **45**)

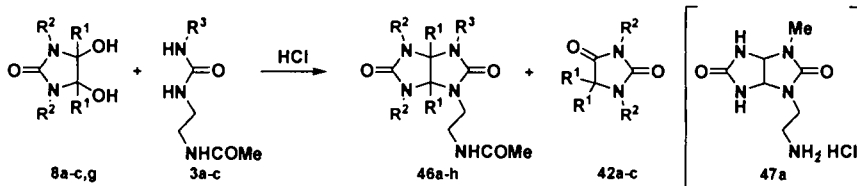
С целью поиска конгломератов в ряду гликольурилов **40a-d, 41** и **44a,b, 45** изучены процессы их кристаллизации из воды и метанола. Методом РСА исследованы кристаллы соединений **40a** (H₂O) и **40d** (MeOH), по данным которого соединение **40a** представляет собой конгломерат с S,R-конфигурацией

асимметрических атомов углерода (C(1) и C(3)), а соль **40d** представляет собой кристаллосольват с метиловым спиртом (соотношение **40d** : метанол равно 1:1) и двумя независимыми молекулами целевого соединения.



2.1.4.2. α-Урендоалкилирование *N*-(2-ацетиламиноэтил)мочевин

С целью синтеза 2-(2-ацетиламиноэтил)замещенных гликольбурилов **46a-h** проводили циклоконденсацию 1-(2-ацетиламиноэтил)мочевин **3a-c** с ДГИ **8a-c,g** в воде, метаноле, смеси вода-изопропанол или вода-метанол в зависимости от растворимости реагентов и образующихся продуктов при pH 1 и температуре кипения растворителя или при 80°C (в воде). Продолжительность реакции варьировали от 1 до 2.5 ч.



3 R³=H(a), Me (b), Ph (c)

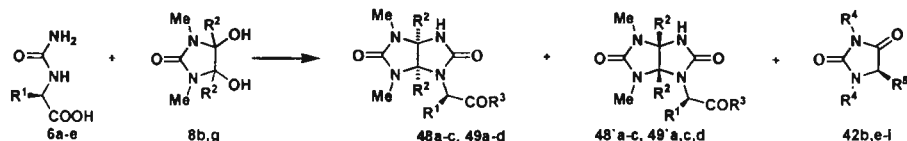
8,42 R¹=R²=H (a), R¹=H, R²=Me (b), R²=Et (c), R¹=Ph, R²=Me (g)

46 R¹=R²=R³=H(a), R³=Me(b), Ph (c), R¹=R²=H, R³=Me (d), R¹=H, R²=R³=Me (e), R¹=H, R²=Me, R³=Ph (f), R¹=R³=H, R²=Et (g), R¹=Ph, R²=Me, R³=H (h).

В результате установлено, что наилучшие выходы гликольбурилов **46a** (49-52%), **46b** (43-45%), **46c** (40-42%), **46d** (39-41%), **46e** (41-42%), **46g** (18-20%) и **46h** (65-67%) достигаются при выдерживании реакционной массы при температуре 80°C и продолжительности реакций 1-1.5 ч. При этом выявлено снижение выходов гликольбурилов при введении алкильных заместителей к атомам азота ДГИ **8a-c** (см. **46a,d,g**) и, в меньшей степени, при увеличении объема заместителя у второго атома азота исходных *N*-(2-ацетиламиноэтил)мочевин **3b,c**. Анализ ¹H ЯМР спектров реакционных масс показал, что наряду с целевыми продуктами **46a-g** также образуются известные гидантоины **42a-c** и некоторое количество неацилированных аминоэтилгликольбурилов, один из которых (**47a**) удалось выделить и охарактеризовать.

2.1.5. Новые диастереоселективные и диастереоспецифичные реакции (*S*)-*N*-карбамоил- α -аминокислот с ДГИ

Ранее в лаборатории азотсодержащих соединений были выявлены диастереоселективные и диастереоспецифичные реакции энантиомерных *N*-карбамоил- α -аминокислот с 1,3- H_2 -ДГИ. С целью получения новых энантиомерно чистых гликольурилов было исследовано взаимодействие (*S*)-*N*-карбамоил- α -аминокислот **6a-e** (Ala, α -аминомасляной кислоты, *nor*-Val, Val, Met и Phe) с не используемыми ранее 1,3- Me_2 -ДГИ **8b** и 1,3- Me_2 -4,5- Ph_2 -ДГИ **8g** в присутствии различных количеств концентрированной HCl (от 0.5 до 2 молей) при температуре 85-90°C и использовании различных растворителей в течение 2-3 ч.



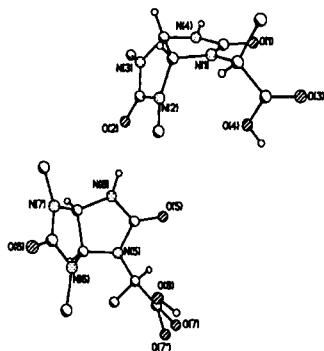
6 $R^1 = Me$ (*S*-Ala)^(a), Et (*S*, ABA)^(b), Pr (*S*-*nor*-Val)^(c), *i*-Pr (*S*-Val)^(d), Bn (*S*-Phe) (*e*),

8 $R^2 = H$ (*b*), $R^2 = Ph$ (*g*),

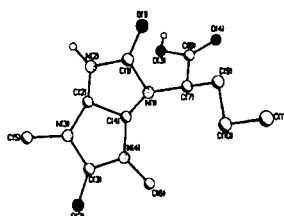
48, 48' $R^2 = H$, $R^3 = OH$, $R^1 = Me$ (*a*), $R^1 = Et$ (*b*), $R^1 = Pr$ (*c*), 49, 49' $R^2 = Ph$, $R^3 = OMe$, $R^1 = Me$ (*a*), $R^1 = Et$ (*b*), $R^1 = i$ -Pr (*c*), $R^1 = Bn$ (*d*); 42 $R^4 = Me$, $R^5 = H$ (*b*), $R^4 = H$, $R^5 = Et$ (*e*), $R^4 = Me$ (*f*), $R^4 = Pr$ (*g*), $R^4 = i$ -Pr (*h*), $R^4 = Bn$ (*i*).

Установлено, что для синтеза гликольурилов **48a-c** наиболее подходящими растворителями оказались H_2O или смесь H_2O - Pr^iOH (соотношение 1 : 1.5), а для соединений **49a-d** - $MeOH$ или смесь $MeOH$ - Pr^iOH (соотношение 1 : 1). причем применение $MeOH$ в синтезах гликольурилов **49** привело к получению метиловых эфиров *N*-(α -карбоксилалкил)гликольурилов **49a-d** и **49'a,c,d** за счет этерификации карбоксильных групп (танDEMные реакции). Анализ полученных продуктов показал, что реакции проходят с различной степенью диастереоселективности в зависимости от строения исходных соединений и количества введенной в реакцию соляной кислоты. Диастереомерный состав продуктов реакции определяли методами 1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии. Сигналы CH -протонов аминокислотного фрагмента преобладающих диастереомеров проявляются в более слабом поле по сравнению с соответствующими сигналами минорных диастереомеров. Отнесение сигналов в спектрах 1H и ^{13}C ЯМР выполнено с применением методик HMBC и HSQC. Обнаружено, что гликольурилы **48a,b** и **49a,c,d** образуются в виде смеси двух диастереомеров с 1(*R*),5(*S*)-конфигурацией (**48a,b**, **49a,c,d**) и с 1(*S*),5(*R*)-конфигурацией **48'a,b**, и **49'a,c,d** с соотношением от 1.5:1 до 5:1, причем реакции ДГИ **8b** с (*S*)-*N*-карбамоилнорвалином **6c** в присутствии 1 моля HCl и ДГИ **8g** с *N*-карбамоил- α -аминомасляной кислотой **3f** в присутствии как 0.5 молей HCl, так и 1 моля HCl протекают с образованием только одного стереоизомера **48c** или **49b** соответственно, что позволило получить первые представители энантиомерно чистых гликольурилов нового типа замещения (**48c** и **49b**).

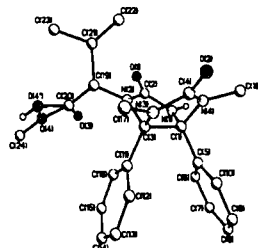
Кристаллизацией из H_2O получены сокpисталлизат **48a,48'a** в соотношении 1:1. Это первый пример сокpисталлизации диастереомеров в ряду гликольурилов. Из *i*- $PrOH$ образовались кристаллы минорного диастереомера **49'a** в виде сокpисталлизата эфира **49'a** с 1(*S*)5(*S*)-конфигурацией соответствующих атомов углерода) с гликольурилом с незетерифицированной карбоксигруппой **49''a** с той же конфигурацией мостиковых атомов в соотношении 65 : 35.



Сокристаллизат 48a, 48'a



48c

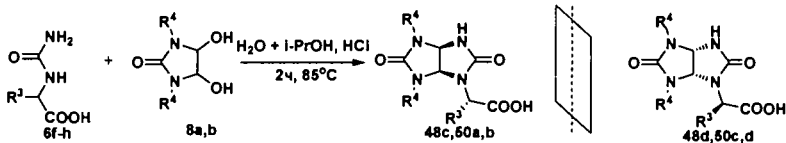


Сокристаллизат 49'a и 49''a.

2.1.6. Синтез гликольурилов на основе рацемических N-карбамоил-α-аминокислот и поиск конгломератов в их ряду

Известно, что некоторые рацемические аминокислоты (в виде хлоргидратов) обладают свойством образовывать конгломераты. Поэтому представлялось интересным изучить возможность конгломератообразования рацемических N-α-карбамоилгликольурилов, полученных в условиях диастереоспецифического синтеза, который приводит только к одному из двух диастереомерных рацематов.

В конденсацию введены (R,S)-N-α-карбамоилметионин(валин, норвалин) 1f-h и 1,3-H₂-ДГИ 8a и 1,3-Me₂-ДГИ 8b, и были получены диастереомерные гликольурилы 50a+50c, 50+50d, 48c+48d, причем реакцию осуществляли с 3 мольным количеством HCl.



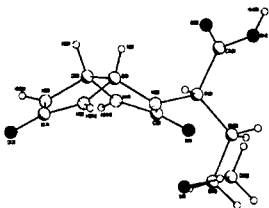
6 R³=CH₂CH₂SMe (R,S) (f),
Pr (R,S) (g), i-Pr (R,S) (h),

8 R⁴=H (a), Me (b)

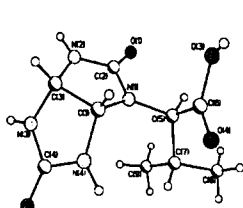
48 R³= Pr, R⁴=Me (c),
50 R³= CH₂CH₂SMe, R⁴=H (a),
R³=i-Pr (b)

48 R³= Pr, R⁴=Me (d),
50 R³= CH₂CH₂SMe, R⁴=H (c),
R³=i-Pr (d)

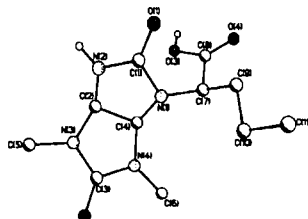
Детальное изучение процессов кристаллизации полученных соединений из H₂O, MeOH, i-PrOH и смеси H₂O : i-PrOH в соотношении 7 : 3 позволило получить кристаллы, удовлетворяющие требованиям PCA, с помощью которого установлено, что рацематы 50a+50c и 48c+48d кристаллизуются в пространственной группе P2₁2₁2₁ в виде конгломератов. Диастереомеры 50b+50d кристаллизуются в пространственной группе Pna2₁ в виде рацемата.



50a



50b+50d



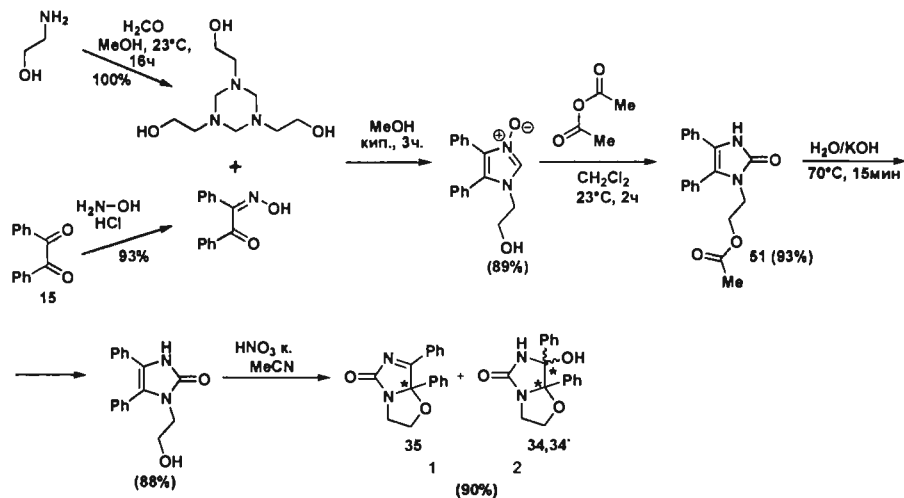
48d

2.2. Разработка новых подходов к синтезу гликольурилов и тиогликольурилов

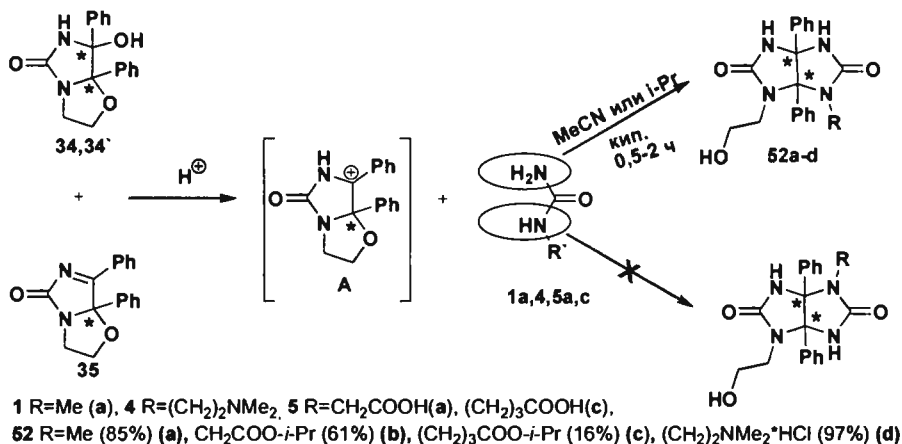
С целью разработки новых подходов к получению 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и их тиоаналогов были использованы 2 варианта циклоконденсации: 1) мочевины с новыми реагентами - (7(*R**),7а(*R**))- и (7(*R**),7а(*S**))-тетрагидро-7-гидрокси-7,7а-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(6*H*)-онами **34,34'** и (*R**)-2,3-дигидро-7,7а-дифенилимидазо[5,1-*b*]оксазол-5(7а*H*)-оном **35**, 4-моно- и 4,5-диметокси-ДГИТ **14а,15**, 5-гидрокси(метокси)-1*H*-имидазол-2(5*H*)-онами(тионами) **16а,б,17а,б**, а также 2) ДГИ и ДГИТ с HNCS.

2.2.1. Региоспецифичный синтез 2-алкил-6-(2-гидроксиэтил)гликольурилов.

В разделе 2.1.3.2 показано, что смесь бициклов **34,34'** и **35** можно использовать для региоспецифичного синтеза 2,8-дизамещенных гликольурилов, но получены они в реакции бензила и этанолмочевины **7а** с выходом 4%, поэтому была разработана другая методика их синтеза. Соединения **34,34'** и **35** получили с выходом 61% трансформацией имидазолина **51**, синтезированного по литературным методикам.



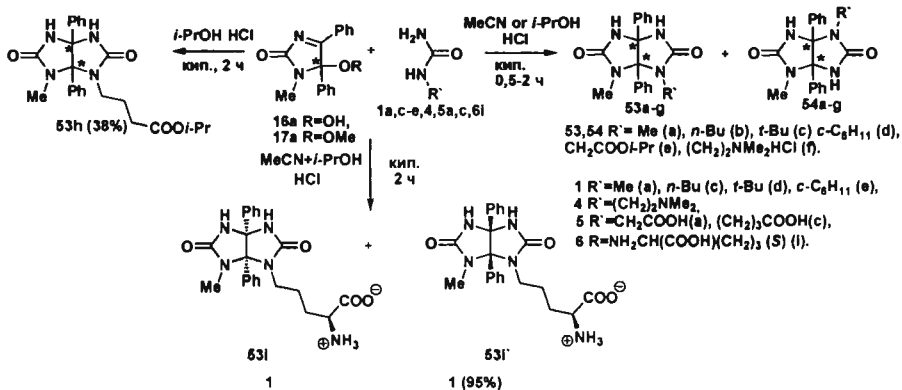
Синтезированные бициклы **34,34'** и **35** были применены в синтезе 2,8-дизамещенных гликольурилов при их взаимодействии с различными монозамещенными мочевинами **1а,4,5а,с**. Бициклы **34,34'** и **35** не разделялись, так как они способны под действием кислоты образовывать один и тот же карбокатион **A**, который вступает в дальнейшее взаимодействие. Установлено, что реакция протекает региоспецифично с образованием только 2,8-изомеров гликольурилов **52а-d**. Высокие выходы полученных гликольурилов показывают, что взаимодействие карбокатиона **A** с мочевинами начинается, по всей вероятности, с NH_2 -группы.



2.2.2. Новые синтоны в синтезе новых гликольурилов и тиогликольурилов

Исходя из известного предположительного механизма образования 2,6-диметилгликольурила из 1-метилмочевины и бензила, промежуточными продуктами являются ДГИ **C** и интермедиат **D**, но остановить реакцию и выделить эти продукты не удастся, поэтому для дальнейших исследований был выбран круг аналогичных синтонов **14a,b,15,16a,b,17a,b** (методы синтеза рассмотрены выше - стр. 5).

Для изучения перспективности использования синтонов **16a** и **17a** изучена их конденсация с 1-Me(Bu, *t*-Bu, *cyclo*-C₆H₁₁, 2-(диметиламино)этил)мочевинами **1a,c-e,4**, N-карбамоилглицином **5a**, N-карбамоил-γ-аминомасляной кислотой **5c**, (*S*)-цитрулином **6i**. Оказалось, что в этих реакциях образуются 2,8- и 2,6-замещенные гликольурилы **53,54a-g** в различных соотношениях: **53a:54a** (2:1) (выход 92%); **53b:54b** (2:1) (выход 77%); **53c:54c** (1:1) (выход 74%); **53d:54d** (1:4) (выход 58%); **53e:54e** (1:6) (выход 48%); **53f:54f** (3.5:1) (выход 94%); **53g:54g** (5:1) (выход 73%).



На основании полученных данных установлено увеличение региоселективности образования 2,6-дизамещенных изомеров **54** при увеличении объема заместителя в мочевиной компоненте.

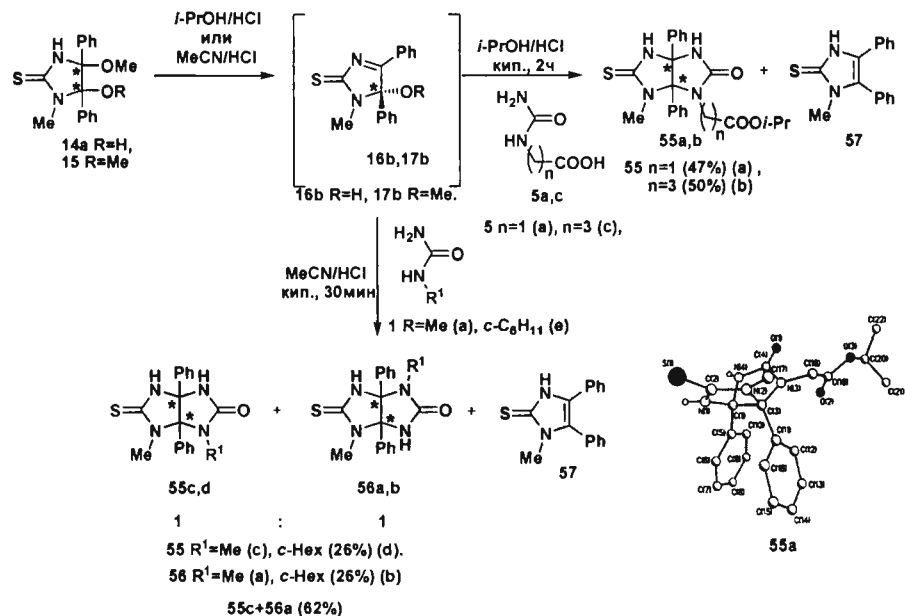
С мочевиной **5с** реакция протекает с образованием только 2,8-изомера **53h**, причем бициклообразование сопровождается этерификацией карбоксильной группы. С *S*-цитруллином **6i** региоспецифично образуются 2,8-диастереомеры **53i** и **53i'** в соотношении 1:1. Выходы и соотношения гликольурилов **53** и **54**, полученных на основе как синтона **16a**, так и **17a** совпадают. Поэтому выгоднее использовать в этих реакциях соединение **17a**, синтез которого протекает с более высоким выходом (78%) по сравнению с выходом соединения **16a** (37%) (см. стр. 5).

При исследовании реакции циклоконденсации уреидокислот **5a,c** с монодиметокси-ДГИТ **14a** и **15**, которые в *i*-PrOH и MeCN существуют в виде соединений **16b,17b**, наблюдается региоспецифичность бициклообразования 2,8-дизамещенных тиогликольурилов **55a,b** в виде одного рацемата.

С 1-Me(*cyclo*-C₆H₁₁)мочевинами **1a,e** не наблюдается региоселективности бициклообразования: 2,8- (**55c,d**) и 2,6-изомеры (**56a,b**) получают в равных количествах. При этом удается выделить в индивидуальном состоянии только изомер **56a**. В процессе реакции образовался побочный продукт тиоксоимидазолин **57**.

Полученные результаты относятся также и к соединениям **16b** и **17b**, так как они являются интермедиатами в этих процессах.

Строение гликольурила **55a** доказано методом PCA.



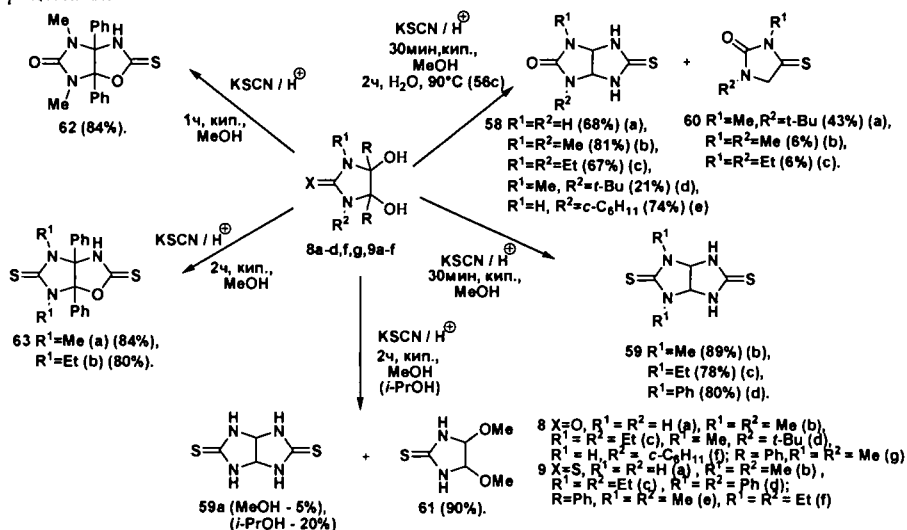
2.2.3. Новый подход к синтезу тиогликольурилов на основе конденсации ДГИ и ДГИТ с роданистоводородной кислотой

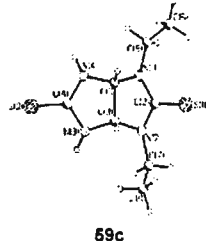
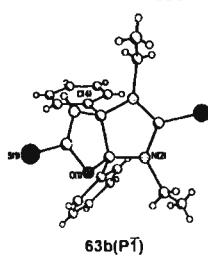
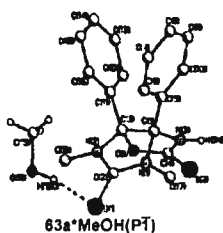
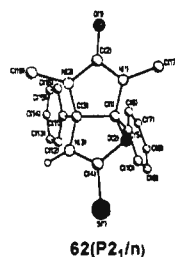
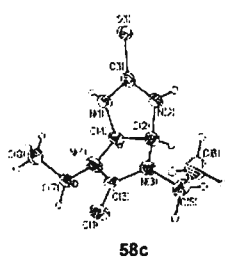
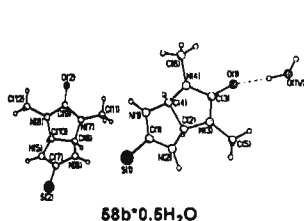
В литературе есть единственное упоминание о попытке проведения реакции ДГИТ **9e** с HNCS, однако авторы статьи не смогли правильно определить структуру получившегося соединения.

Циклоконденсацию ДГИ **8a-d,f,g** и ДГИТ **9a-f** с HNCS, полученной *in situ* из KSCN и кислот (HCl или AcOH), проводили в H₂O и MeOH при различном соотношении реагентов (от 1 : 1.25 до 1 : 2.25). Неожиданно оказалось, что эти реакции приводят к образованию монотиогликольурилов **58a-e** и дитиогликольурилов **59b-d**, причем при увеличении количества HNCS от 1.25 до 2.25 моль/экв выходы монотиогликольурилов **58** достигают 56-81%, дитиогликольурилов – 78-80%. Такое неожиданное поведение ДГИ и ДГИТ в реакциях с роданидами выявлено впервые. Основными побочными продуктами являются известные тиогидантоины **60a-c**. Бицикл **60a** получается с выходом 5% при использовании MeOH и 20% - *i*-Pr. Основным продуктом в метаноле является 4,5-диметокси-ДГИТ **61**.

Ожидаемые имидазооксазолины **62** и **63a,b** получены с выходом 80-84% при взаимодействии роданистоводородной кислоты с ДГИ **8g** и ДГИТ **9e,f** с фенильными заместителями при атомах углерода, взятых в эквимольных количествах, при кипячении реакционных масс в течение 1 ч и 2 ч.

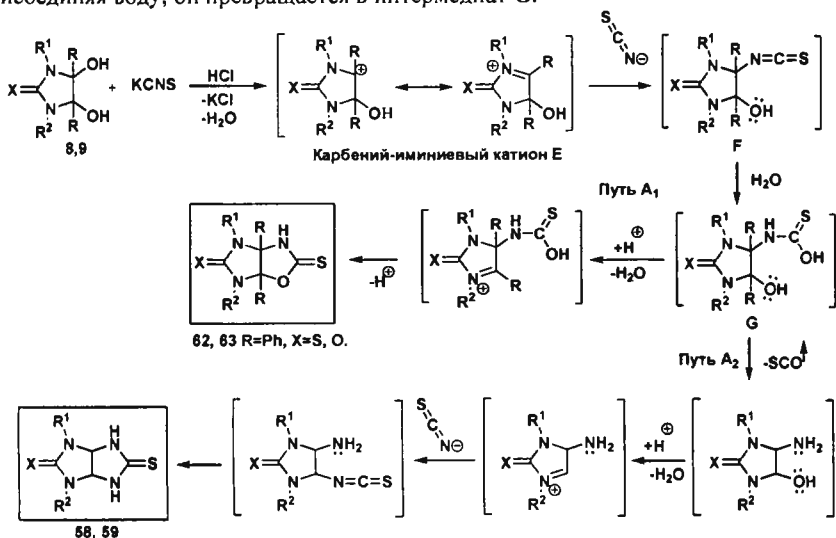
Строение полученных соединений было доказано совокупностью спектральных характеристик, в первую очередь ЯМР с использованием методик {¹H-¹³C} HMBC и HSQC, а также данными PCA для **58b,c,59c,62,63a,b**, которые кристаллизуются как рацематы.





Исходя из литературных данных по механизмам превращения эпексидов в тиозпоксиды, а также по синтезу *трет*-алкилизотиоцианатов из третичных спиртов, и полученных в настоящей работе данных был предложен вероятный механизм образования соединений **58,61-63**.

В конденсации ДГИ и ДГИТ с HNCS на первом этапе реакции образуется карбений-имининовый катион Е (изображен в виде двух резонансных структур), который атакуется анионом изотиоциановой кислоты и образует аддукт F. Присоединяя воду, он превращается в интермедиат G.



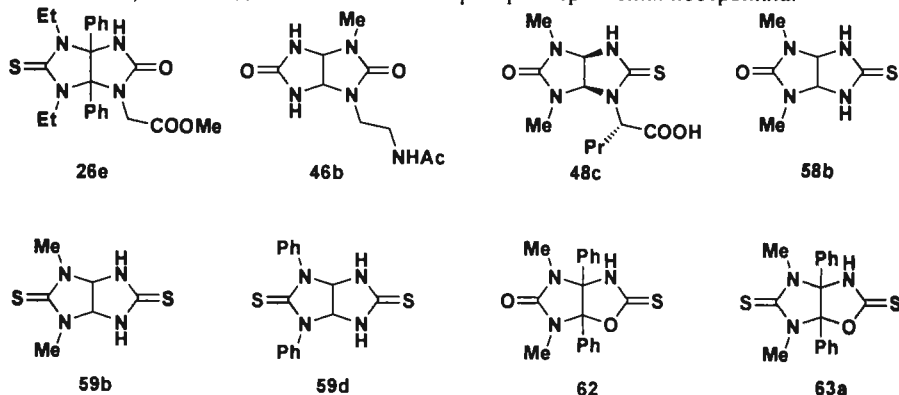
Дальнейшие преобразования этого интермедиата могут протекать в двух направлениях: либо по пути A₁ с образованием имидазооксалолов **62,63**, либо по пути A₂ с образованием тиогликольурилов **58,59**.

3.1. Исследование биологической активности синтезированных соединений

Синтезированные соединения **23**, **25b**, **30e**, **35a,d**, **36**, **37**, **40**, **43a**, **46b,h**, **48c**, **58a-e**, **59b-d**, **61**, **62b-d**, **63a,b** были переданы для исследования нейротропной и противомикробной активностей в Институт технической химии УрО РАН и Естественно-научный институт при Пермском государственном университете. Ростостимулирующая активность проверялась в Саратовском государственном аграрном университете (лабораторные испытания) и в ООО «Перспективное» Татищевского района Саратовской области в полевой сезон 2009 года (производственная проверка).

Установлено, что исследованные вещества являются относительно безвредными или практически нетоксичными.

Ноотропную активность соединения **46b** проверяли на мышах по выработке условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Показано, что исследуемое соединение **46b** обладает ноотропным действием в тесте УРПИ в диапазоне доз от 50 до 250 мг/кг, что выгодно отличает его от препарата сравнения ноотропила.



Установлено, что энантиомерно чистая 2-(S)-[(1R,5R)-(2,4-диметил-3,7-диоксо-1,5-дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-6-ил)пентановая кислота (**48c**) проявляет нейропротекторную активность, а метиловый эфир (2,4-диэтил-3-тиоксо-7-оксо-1,5-дифенил-2,4,6,8-тетраазабицикло[3.3.0]окт-2-ил)этановой кислоты (**26e**) проявил анксиолитическое действие.

Соединения **59d**, **62**, **63a** обладают выраженным ингибирующим действием в отношении золотистого стафилококка: МИК для соединений **59d** – 3.9 мкг/мл, **62** – 15.6 мкг/мл, **63a** – 62.5 мкг/мл. Одно соединение **59b** обладает как ингибирующим действием, так и бактерицидным в отношении *St. aureus*: МИК соединения – 31.2 мкг/мл, а МБК составила – 125.0 мкг/мл.

Ростостимулирующую активность соединения **58b** оценивали по влиянию на лабораторную всхожесть, длину ростков и длину корней ростков пшеницы сорта Белянка и овса сорта Скаун и по результатам, проведенным на растениях, выращиваемых в полевых мелкоделяночных опытах, показано, что тиогликольурил **58b** увеличивает урожайность зерновых культур.

4. Выводы

1. Впервые систематически исследованы реакции циклоконденсации разнообразных мочеви́н и тиомочеви́н с бензолом, ДГИ и ДГИТ и выявлены новые аспекты этих взаимодействий.
2. Установлено, что α -уреидоалкилирование уреидокислот и уреидоспиртов в метиловом и изопропиловом спиртах 1,3-диметил-4,5-дифенил-ДГИ и 1,3-диметил(диэтил)-4,5-дифенил-ДГИТ приводит к получению гликольурилов и тиогликольурилов нового типа замещения, содержащих в различном сочетании алкильные, гидроксисалкильные, карбоксисалкильные и метокси- или изопропоксикарбонилалкильные заместители у атомов азота и фенольные заместители у мостиковых атомов углерода. Обнаружена тандемность процессов бициклообразования N-(карбоксисалкил)гликольурилов и их монотиоаналогов и этерификации карбоксильных групп в них.
3. Впервые осуществлены реакции бензила с уреидокислотами и 1-(2-гидроксиэтил)мочевиной в условиях кислотного катализа и показано, что региоселективно образуются 2,6- или 2,8-ди(карбоксисалкил)гликольурилы в зависимости от строения уреидокислот и региоспецифично образуется 2,8-ди(2-гидроксиэтил)гликольурил соответственно. Предложен вероятный механизм региоспецифичности процесса.
4. Предложен новый подход к региоселективному и региоспецифичному синтезу не описанных ранее 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов и тиогликольурилов на основе реакции 5-моно- и 4,5-диметокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тионов и 5-гидрокси(метокси)-1H-имидазол-2(5H)-онов(тионов) с различными монозамещенными мочеви́нами.
5. Обнаружены новые диастереоселективные (диастереоспецифичные) реакции ДГИ с N-карбамоил- α -аминокислотами, позволившие синтезировать оптически чистые N-(α -карбоксисалкил)гликольурилы с заданными конфигурациями мостиковых атомов углерода гликольурильного фрагмента.
6. Открыта новая реакция получения монотио- и дитиогликольурилов на основе конденсации ДГИ и ДГИТ с двухмольным избытком HNCS, полученной *in situ* из KSCN и кислот (соляной и уксусной). Предложен механизм реакции.
7. В результате проведенных биологических испытаний выявлены новые гликольурилы с ноотропным (выгодно отличающимся от препарата сравнения ноотропила), анксиолитическим и нейропротекторным действием. Впервые обнаружены тиогликольурилы, проявляющие противомикробную и ростостимулирующую активности.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. V.V. Baranov, Y.V. Nelyubina, A.A. Korlyukov, A.N. Kravchenko, "Co-crystals in the series of 4,5-dihydroxy-4,5-diphenylimidazolidine-2-thiones", *Mendeleev Commun.*, 2009, 19, 211-213.
2. А.Н. Кравченко, К.А. Лысенко, И.Е. Чикунов, П.А. Беляков, М.М. Ильин, В.В. Баранов, Ю.В. Нелюбина, В.А. Даванков, Т.С. Пивина, Н.Н. Махова, М.Ю. Антипин, "4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксисалкил), N-(гидроксисалкил) и N-(аминосалкил)мочеви́н. Сообщение 1. α -Уреидоалкилирование N-(карбоксисалкил)мочеви́н", *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, (2), 390-399.
3. Ю.В. Нелюбина, Г.А. Газиева, В.В. Баранов, П.А. Беляков, А.О. Чижов, К.А. Лысенко, А.Н. Кравченко, "Синтез, строение и распределение электронной

- плотности в кристалле 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, (7), 1315-1322.
4. Г.А. Газиева, П.В. Ложкин, В.В. Баранов, Ю.В. Нелюбина, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова, «4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксиалкил), N-(гидроксиалкил) и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 3. α -Уреидоалкилирование N-[2-(диметиламино)этил]мочевин», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2009, (12), 2408-2412.
 5. Г.А. Газиева, П.В. Ложкин, В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова, «4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксиалкил), N-(гидроксиалкил) и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 4. α -Уреидоалкилирование N-(2-ацетиламиноэтил)мочевин», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, (3), 628-632.
 6. Г.А. Газиева, В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, «4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксиалкил), N-(гидроксиалкил) и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 5. Синтез N-гидроксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, (6), 1267- 1270.
 7. В.В. Баранов, Ю.В. Нелюбина, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова, «4,5-Дигидроксиимидазолидин-2-оны в реакции α -уреидоалкилирования N-(карбоксиалкил), N-(гидроксиалкил) и N-(аминоалкил)мочевин. Сообщение 6. ТанDEMные реакции α -уреидоалкилирования и этерификации при взаимодействии N-(карбоксиалкил)мочевин с 4,5-дигидрокси-1,3-диметилимидазолидин-2-оном в спиртах», *Изв. АН. Сер. хим.*, 2010, (7), 1395-1400.
 8. В.В. Баранов, Г.А. Газиева, Ю.В. Нелюбина, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова, « α -Тиоуреидоалкилирование функционально замещенных мочеви́н. I. ТанDEMные реакции бициклообразования и этерификации при α -тиоуреидоалкилировании N-(карбоксиалкил)мочевин 1,3-диалкил-4,5-дигидрокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тионами в спиртах», *ЖОрХ*, 2011, 47, (10), 1564-1571.
 9. Г.А. Газиева, В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова, « α -Тиоуреидоалкилирование функционально замещенных мочеви́н. II. Синтез тиааналогов N-гидроксиалкил-1,5-дифенилгликольурилов», *ЖОрХ*, 2011, 47, (10), 1572-1575.
 10. В.В. Баранов, «Новые реакции 4,5-дигидроксиимидазолидин-2-онов(тионов) с HNCS». *Материалы докладов XVI Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов»*, М: Изд-во МГУ, 14-16 апреля 2009 г., 10.
 11. В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, «Синтез гликольурилов на основе рацемических N-карбамоил- α -аминокислот и разделение конгломератов на энантиомеры», *Материалы Международной конференции по химии "Основные тенденции развития химии в начале XXI века,"* Санкт-Петербург, 21-24 апреля 2009 г., 4-009, 328.
 12. А.Н. Кравченко, В.В. Баранов, Г.А. Газиева, С.В. Василевский, «Новые аспекты химии гликольурилов и их гетероаналогов», *Материалы Международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений»*, Кисловодск, 3-8 мая 2009 г., 65-67.
 13. В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, «Новые реакции 1,3-диалкил-4,5-дигидроксиимидазолидин-2-тионов с гидросимочевинной», *Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции по органической химии*, Москва, ИОХ РАН, 25-30 октября 2009 г., 101.

14. В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, «Синтез новых N-карбоксиалкилгликольурилов», *Материалы XII Молодежной конференции по органической химии*, Суздаль, 7-11 декабря 2009 г., 195-197.
15. В.В. Баранов, И.О. Крылова, М.В. Злыгостева, А.Н. Кравченко, Н.Н. Махова «Синтез и исследование противомикробной активности тетрагидро-1,3-диметилимидазо-4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитиона и тетрагидро-1,3-дифенилимидазо[4,5-d]имидазол-2,5(1H,3H)-дитиона». *Тезисы докладов VIII Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и медицина*, г. Уфа, 6-8 апреля 2010 г., 121-122.
16. В.В. Баранов, П.А. Беляков, А.Н. Кравченко, "Изучение реакций бензила с 1-(2-гидроксиэтил)- и 1-(3-гидроксипропил)мочевинами" *Сборник тезисов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений"*, посвященной 95-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста. Москва, МГУ, 18-21 октября 2010 г., У-5.
17. В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, "Синтез и строение 1,3-диалкил-4,5-дигидроксидифенилимидазолидин-2-онов(тионов)" *Сборник тезисов III Международной конференции "Химия гетероциклических соединений"*, посвященной 95-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста., Москва, МГУ, 18-21 октября 2010 г., У-4.
18. В.В. Баранов, «Свойства 5-гидрокси-1-метил-4-метокси-4,5-дифенилимидазолидин-2-тиона». *Материалы международного молодежного форума "Ломоносов-2011", секция "Химия"*, МГУ, Москва, 11-15 апреля 2011 г., 284.
19. В.В. Баранов, А.Н. Кравченко, П.А. Беляков, «Новые подходы к синтезу гликольурилов и их аналогов», *Тезисы докладов Всероссийской научной конференции (с международным участием): "Успехи синтеза и комплексобразования"*, Москва, РУДН, Россия, 18-22 апреля 2011 г., 25.
20. А.Н. Кравченко, В.В. Баранов, П.А. Беляков, «Новые аспекты реакций замещенных мочевины и их аналогов с бензолом», *Кн.: Вторая Международная научная конференция «Новые направления гетероциклических соединений»*, Железноводск, Россия, 25–30 апреля 2011 г., 40.
21. А.Н. Кравченко, В.В. Баранов, Г.А. Газиева, «Новые методы синтеза тио- и дитиогликольурилов», *Кн.: Вторая Международная научная конференция «Новые направления гетероциклических соединений»*, Железноводск, Россия, 25–30 апреля 2011 г., 63.
22. A.N. Kravchenko, G.A. Gazieva, V.V. Baranov, L.V. Anikina, Yu.B. Vikharev, «Synthesis and biological activity of N-(acethylaminoethyl)glycolurils», *Abstracts of Scientific Conference «Biologically active substances: Fundamental and Applied Problems»*, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine, May 23-28, 2011 г., 92.
23. A.N. Kravchenko, G.A. Gazieva, V.V. Baranov, L.V. Anikina, Yu.B. Vikharev, I.O. Krylova, M.V. Zlygosteva, N.N. Makhova, «Synthesis and biological activity of thio-glycolurils», *Abstracts of Scientific Conference «Biologically active substances: Fundamental and Applied Problems»*, Novy Svet, AR Crimea, Ukraine, May 23-28, 2011 г., 96.
24. А.Н. Кравченко, В.В. Баранов, «Региоспецифические и региоселективные синтезы несимметричных 2,6- и 2,8-дизамещенных гликольурилов», *Кн.: Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*, Волгоград, 26-30 сентября, 2011 г., 1, 249.

Заказ № 316-й/11/2011 Подписано в печать 24.11.2011 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail: info@cfr.ru

10^2